

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl.⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 38/09

A61K 38/00

[21] 申请号 97111580.X

[43]公开日 1998 年 11 月 25 日

[11] 公开号 CN 1199642A

[22]申请日 97.5.16

[71]申请人 ASTA药物股份公司

地址 联邦德国德累斯顿

[72]发明人 P·伯查德 R·弗雷德曼 P·德洛伊
K·狄里奇
J·艾格尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所
代理人 段承恩

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 治疗不育症的LHRH-拮抗剂

[57]摘要

一种治疗不育症的方法，该方法为 1) 以一种 LH-RH 拮抗剂、优选为 Cetrorelix 给药，给药剂量能使其选择性地抑制内源性黄体化激素 (LH)，而不抑制促卵泡成熟激素 (FSH) 分泌物，和 2) 通过以外源性促性腺激素给药来诱导卵泡生长。选择性抑制 LH 可以使 FSH 分泌物维持在自然水平，就不会影响到个体雌激素的生成。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 一种 LH-RH 拮抗剂在制备用于治疗不育症的方法的药物中的用途, 该方法是给以一种 LH-RH 拮抗剂, 并通过给以外源性促性腺激素诱导卵泡生长, 该外源性促性腺激素中含有一定量的 LH-RH 拮抗剂, 该 LH-RH 拮抗剂的含量低至能仅抑制内源性 LH, 使 FSH 维持在自然水平, 且个体雌激素的生成不会受到影响。
2. 根据权利要求 1 的用于治疗不育症的方法中的制剂, 该方法是给以一种 LH-RH 拮抗剂, 并通过给以外源性促性腺激素诱导卵泡生长, 所述拮抗剂为 Cetrorelix。
3. 根据权利要求 2 的制剂, 所述卵泡的生长是用除外源性促性腺激素以外的物质激发的。
4. 根据权利要求 2 的制剂, 在所述 LH-RH 拮抗剂、优选为 Cetrorelix 作用于天然 LH 产生抑制作用后, 卵泡的发育不是由外部因素激发(例如加入促性腺激素), 而是由内源性促性腺激素维持。
5. 根据权利要求 2 的制剂, 所述 Cetrorelix 在多级给药剂量学中的皮下给药量范围为 0.1 至 5 毫克/天。
6. 一种 LH-RH 拮抗剂在制备用于受控促卵巢成熟法的药物中的用途, 该方法中 Cetrorelix 在月经周期的第 1 至 10 天、优选为第 4 至 8 天给药, 排卵可在月经周期的第 8 至 18 天之间诱导。
7. 根据权利要求 1 的药物, 所述 LH-RH 拮抗剂经单一或双重皮下给药, 剂量范围为 1 毫克至 10 毫克, 优选为 2 毫克至 6 毫克。
8. 用于受控促卵巢成熟法的药物, 该方法中优选 LH-RH 拮抗剂 Cetrorelix 如权利要求 7 所述在月经周期的第 6 至 10 天给药, 排卵可在月经周期的第 9 至 16 天之间诱导。
9. 根据权利要求 6 的药物, 所述排卵由 rec. LH 诱导。
10. 根据权利要求 6 的药物, 所述排卵由天然 LHRH 诱导。
11. 根据权利要求 6 的药物, 所述排卵由 LHRH 激动剂诱导。
12. 根据权利要求 6 的药物, 所述排卵由 HCG 诱导。

13. 根据权利要求 8 的药物, 所述天然 LHRH 或 LHRH 激动剂通过在黄体期给与来防止 HCG 产生负效应以避免黄体期兴奋。
14. 根据权利要求 8 的药物, 所述 rec. LH、天然 LHRH 或 LHRH 激动剂用来避免过激综合征的产生。



说 明 书

治疗不育症的 LHRH - 拮抗剂

本申请是在 1996 年 2 月 7 日提交的 60/011, 282 号临时申请的基础上作出的, 该临时申请的内容结合在此作为参考。

本发明涉及 LHRH - 拮抗剂的用途, 该 LHRH 拮抗剂用于治疗男性及女性不育症。

怀孕失败的原因被认为是男性及女性不育症的结果。当前, 已存在多种不同的辅助生殖技术。这些技术可诱导卵泡的多级、同步生长, 得到可受精的卵母细胞。

目前标准的疗法是通过给以大剂量的 HMG (人绝经期促性腺激素) 诱导卵泡的多级发育。这会导致卵巢过激。应用这些技术, 在卵母细胞达到适度成熟的基础上, 通过给以 HCG (人绒毛膜促性腺激素) 诱导排卵, 以获得足量的卵母细胞。于是可以开始进行临床基本措施的准备工作。其准备工作为通过经腹腔或经阴道穿刺回收卵母细胞, 再将卵母细胞以不同技术在体内或体外受精, 然后将胚胎在子宫中复位。通常, 通过额外的 HCG 或黄体酮给药才能开始怀孕。如今, 这种方法已在临床上用于治疗男性及女性不育症。

在过激过程中频繁出现的并发症有:

A: 约 25 % 的病人黄体化激素 (LH) 呈早熟状态, 会发生早熟突变, 同时卵泡破裂, 随后导致治疗失败; B: 外源性促性腺激素诱发卵巢过激综合征, 重者需住院治疗并有生命危险。

为避免早熟的 LH 突变, 目前使用 LHRH 拮抗剂作为公用药物。连续给以这些药物, 通过垂体细胞的脱敏作用以及内源性促性腺激素受体水平的

下调，能完全抑制内源性促性腺激素。其次，通过外源性注射可控制促性腺激素水平，通过提高雌甾二醇水平可使垂体不应于 LH 的释放刺激。不利之处在于 1) 抑制和下调所需的治疗期长；2) 产生雌激素戒断症状；3) 正常的月经周期失调；4) 需要经常进行激素测定，以判定抑制的起始时间；5) 卵巢兴奋需要大剂量的 HMG。

过激综合征的发病机理尚不完全清楚，不过可以认为其与 HCG 的使用有关，HCG 是用来诱导排卵和维持黄体期的。

一份最近的研究涉及 LHRH 拮抗剂 Cetrorelix 的用途 (INN)。在首先进行的临床试验中，短期使用 Cetrorelix 的疗法完全避免了兴奋周期中早熟的 LH 突变，该方法也无需使用 HMG。该拮抗剂由于立即抑制促性腺激素，也就避免了激动期的产生，而这正是人们所不希望看到的，同时还避免了由激动剂引起的雌激素戒断症状。治疗的持续时间亦显著缩短。此外，研究表明，在卵泡中期单一注射拮抗剂，将充分抑制早熟的 LH 突变。

以上治疗方式尽管有所改进，仍然存在这样的缺陷，即在对病人进行治疗时，很可能要使用大剂量的外源性促性腺激素，以过度激发卵泡的多级发育，这会导致某些严重的不良后果。

本发明可减少严重的不良后果，提高病人的顺应性，并降低成本。最近的 Cetrorelix 研究数据也表明，在治疗男性及女性不育症方面已取得崭新的、令人惊奇的进步。

在 Cetrorelix 的动物实验和临床研究中，通过多级或单一注射可引起正常未激活的卵泡生长停止。该作用是在极低剂量水平观测到的。低剂量水平在正常的、而不是由外源性促性腺激素诱导的周期中为控制排卵时间提供了新的可能，且并不影响卵泡生长的成活力。在涉及用 LHRH 拮抗剂治疗卵泡生长不充分的情况下，低剂量或短期的促性腺激素或其它营养化合物给药会对这些结果进行代偿。其次，停止 LHRH 拮抗剂给药治疗后，还能进行正常排卵。或者，如果必要的话，用外源性操作条件诱导排卵。排卵的诱导是通过给以标准的 HCG 或者给以 LHRH 和/或 LHRH 激动剂类似物进行的。

所述疗法的各种选择背离现有原始记录的唯一条件是，这些方法优于用一种 LHRH 拮抗剂防治 LH 突变。Cetrorelix 的动物和临床研究表明，垂体对 LHRH 或激动剂类似物的应答性在这些治疗条件下被保护起来了。如果没有进行该治疗，在激动剂对 LH 突变防治进行预处理后，由于受体水平下调，垂体就不能产生应答。此外，使用除 HCG 以外的排卵诱导剂能降低卵巢过激综合征的发病率。

基于上述结果，在包括精子注射在内的辅助生殖技术中，通过测定排卵时间来利用正常的、非促性腺激素诱导的治疗周期可能还是第一次，排卵时间的测定是由 Cetrorelix 给药的持续时间和剂量决定的。尤其是在与 ICSC（细胞质内精子注射）法共同使用时，拮抗剂依赖的治疗方式简化了对不育（低生育力的）男性进行的提高生育力的治疗。由于是直接注射男性的具有受精能力的配子，这种方法的成功率较高，因此可以仅获得一个受精卵泡。此外，以所述方式使用诸如 Cetrorelix 的 LHRH 拮抗剂可使病人免受严重的卵巢过激之苦，并显著降低治疗周期的成本。

本发明的 LHRH 拮抗剂可结合辅助生殖技术使用，尤其是体外受精的技术，例如在玻璃试管内受精及精子注射技术。

具有所需 LHRH 拮抗活性的化合物包括 LHRH 类似物，诸如 Ganirelix，Antarelix，Azaline B，Ramorelix，A-76154，Nal-Glu，88-88，尤其是 Cetrorelix，或具有 LHRH 拮抗活性的截断结构的肽，或具有 LHRH 拮抗活性的肽模拟物，例如 D-23980 和 D-24824，或一种具有拮抗活性的二环（1-4、4-10）LHRH 类似物。

本发明的 LHRH 拮抗剂可经皮下给药，剂量范围为 0.001 - 0.2 毫克/千克。

有两种剂量方案都能防止任何早熟的 LH 突变。按这两种剂量学给药后，高质量的卵泡和卵母细胞带来了高受精率，因此怀孕率也较高。迄今为止，按下述这两种疗法，已有 44 名健康的婴儿出生。

单一剂量制仅需一次 3 毫升注射。这对病人来说是很方便的。目前，防止早熟 LH 突变的持续时间可达 6.5 天。3 天后建议进行激素水平监测，因为万一延长 HMG 给药时对 HMG 应答较低，以及如果 LH 水平升高，都要进行第二次注射。

多级剂量方案要求每日注射 1 毫升，注射 3 至 7 天，有时直至 10 或 14 天。这不如单一或双重注射那么方便。不过从另一方面来说，不需要对激素水平进行规则地监测，在极少数情况下，如果必要，甚至可能延长 HCG 给药。

总之，从医学观点上来讲，两种疗法具有相似的功效、安全性和可行性，因此，每一位妇科学家在考虑了每个病人的具体情况后都应能选择出一种剂量方案来。

II 期临床试验结果见表 I。共对 235 名病人进行了治疗。

在接受 COS/ART 法治疗的病人中没有发现早熟的 LH 突变，该疗法采用 0.25 毫克或更高的多级剂量，或者 3 毫克或更高的单一剂量。在多级剂量方案中，Cetrorelix 的平均给药时间为 6 天。1996 年 5 月底已有 25 名婴儿出生（7 名为多级剂量法；18 名为单一/双重剂量法）。

97

	接受治疗者人数	阶段	剂量/天 (毫克)	剂量学 (天数)
	14	II 期/初步验证	3	3-10
	19	II 期/初步验证	1	3-10
	11	II 期/初步验证	0.5	3-10
	32 30 (28)	II 期/ 剂量摸索/ 最小有效量	0.5 0.25 最小有效量 0.10 无效量	3-7/14
	21	II 期/初步验证	5	1 或 2
	18	II 期/初步验证	3	1 或 2
	32 30	II 期/剂量摸索/ 最小有效量	3 最小有效量 2 无效量	1 1
总计 II 期	235 已完成		71 人怀孕 (30 %) 16 人正在怀孕	44 名健康 儿童

1. 新颖的治疗原理

- a) 防止早熟的 LH 突变
- b) 均一、连续的卵泡同步生长
- c) 均一、连续的雌甾二醇生成

- d) 最佳卵泡发育所需的 LH 水平非常低
2. 疗程短, 3 至 7 天、最多 14 天
 - a) 卵泡发育过程中暴露时间短
 - b) 卵泡发育过程中药物作用小
 3. 立即而非突发的激素应答
 4. 在 HMG 给药前 14 至 21 天无需预处理
 5. 与正常的月经周期吻合良好
 - a) 没有改变生理学上的月经周期方式
 - b) 诱导前没有激素戒断症状
 6. 诱导排卵后, 没有或仅有极短的残留效应
 7. 在胚胎转移中及转移后没有残留效应
 8. 在诱导开始前没有卵巢囊肿形成
 9. HMG 用量的削减

表 II (流程图) 显示了使用 HMG 和 Cetrorelix 的典型疗程的起始及过程, 在该疗程中对病人按 ART 采用受控卵巢排卵过速的方法。

评价法一览 表 II (流程图)

阶段: 治疗/ 研究	hMG ² 阶段 d1 → 直至 hCG 日			使用 hCG ¹ , 如果: 领先卵泡: ≥ 20 毫 米或 E ₂ ≥ 1,200 微 克/毫升	hMG 阶段后			
	hMG 日 1 ¹ 周期的 第 2 或 3 天	hMG 天数 d2-d5	hMG 日 即 d6	hMG 的 第二天, 即 d7 直至 hCG 日	OPU	ET 6-8 天	最后记 录: ET 后 20-25 天	怀孕 和 婴儿 跟踪研究 跟踪研究: 复位 周期
参数:	pre							
筛选数据	X						X ⁰	
试验表尾 Cetrorelix 0.25mg s.c. 每日			X	X				
hMG 注射 (2/3/4+)	X ¹ 2 Amp	X 2 Amp	X ¹ 2+++ Amp	X ¹ 2+++ Amp				
→ hCG10,000 国 际单位静脉注射								
超声波 (USS)	X		(X) 可选的	(X) 可选的	X		X	
激素: (hCG) LH, FSH, E ₂ , P	X		X	X ¹ 2 次: 早晨和 hCG 给药以后	X	X	X	
实验室 (Hemat 临床化学)	X		X		X			
黄体期维持 → hCG 或黄体酮						X ¹	X ¹	
耐受性/AE's	X							
回访每一位病人								

X^1 = 注射 hMG 的第一天 (d1): 在确认来月经、没有怀孕(早晨进行) 之后:
hCG \rightarrow 忽略不计 (≤ 10 国际单位/升); $P \leq 1$ 纳克/毫升 (≤ 3.81 纳摩尔/升); $FSH \leq 10$ 国际单位/升; 没有卵巢囊肿 (≥ 2 厘米 ϕ 引起 $E_2 \geq 50$ 微微克/毫升 (≥ 185 微微摩尔/升)) 。 hMG 的第一天 = 月经周期的第 2 或 3 天 !

X^2 = 依赖于卵泡成熟的 hMG 给药的前一天 (见 X^1) 。

X^3 = 注射 10,000 国际单位 hMG 日: 至少有一个卵泡的平均直径由超声波 (USS) 测量达到 20 毫米、或观察到 $E_2 \geq 1,200$ 微微克/毫升 ($\geq 4,405$ 微微摩尔/升) 就开始注射。

X^4 = 注意: 一旦在诱导阶段中有 12 个卵泡以上 ≥ 15 毫米 ϕ 或 $E_2 \geq 4,000$ 微微克/毫升 ($\geq 14,684$ 微微摩尔/升) \rightarrow 禁止注射 hCG ! \rightarrow 周期取消 !

X^5 = 按照中心法则维持黄体期: 按中心法则注射 hCG 或者按中心法则经阴道给以黄体酮 (如 3×200 毫克/天) !

X^6 = 任何有关早熟的研究终止都应有资料证明 (如脱落的情况) 。

X^7 = 在医院或以外、在注射 hCG 当天抽取 2 次血样 (早晨和 hCG 给药以后) 供激素测定。

超声波 (USS): (X) 按中心法则在注射 hMG 后的第 6 天至注射 hCG 当天之间进行! USS 应在注射 hCG 当天进行。

实施例

对 238 名病人皮下注射 Cetorelix Acetat-Lyophilisat .

134 名病人按多级剂量方式给药, 104 名病人按单一或双重剂量方式给药。多级剂量为 0.25 毫克/天或更高。单一剂量为 3 毫克或更高。按上述剂量, 在接受采用辅助生殖技术的受控卵巢排卵过速 (COS/ART) 的方法治疗的病人中没有发现早熟的 LH 突变。根据卵泡发育的不同, 多级剂量给药时间为 3 至最多 10 天。

结果, 共有 71 人怀孕 = 30.0 %

按多级剂量方式的 134 人中有 38 人怀孕 = 28.4 %

按单一/双重剂量制的 104 人中有 33 人怀孕 = 31.7 %

按此疗法, 已有 44 名婴儿出生, 也就是说, 按多级剂量的有 15 名, 按单一/双重剂量的有 29 名出生。另有 16 人正在怀孕。详见图 1。

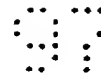


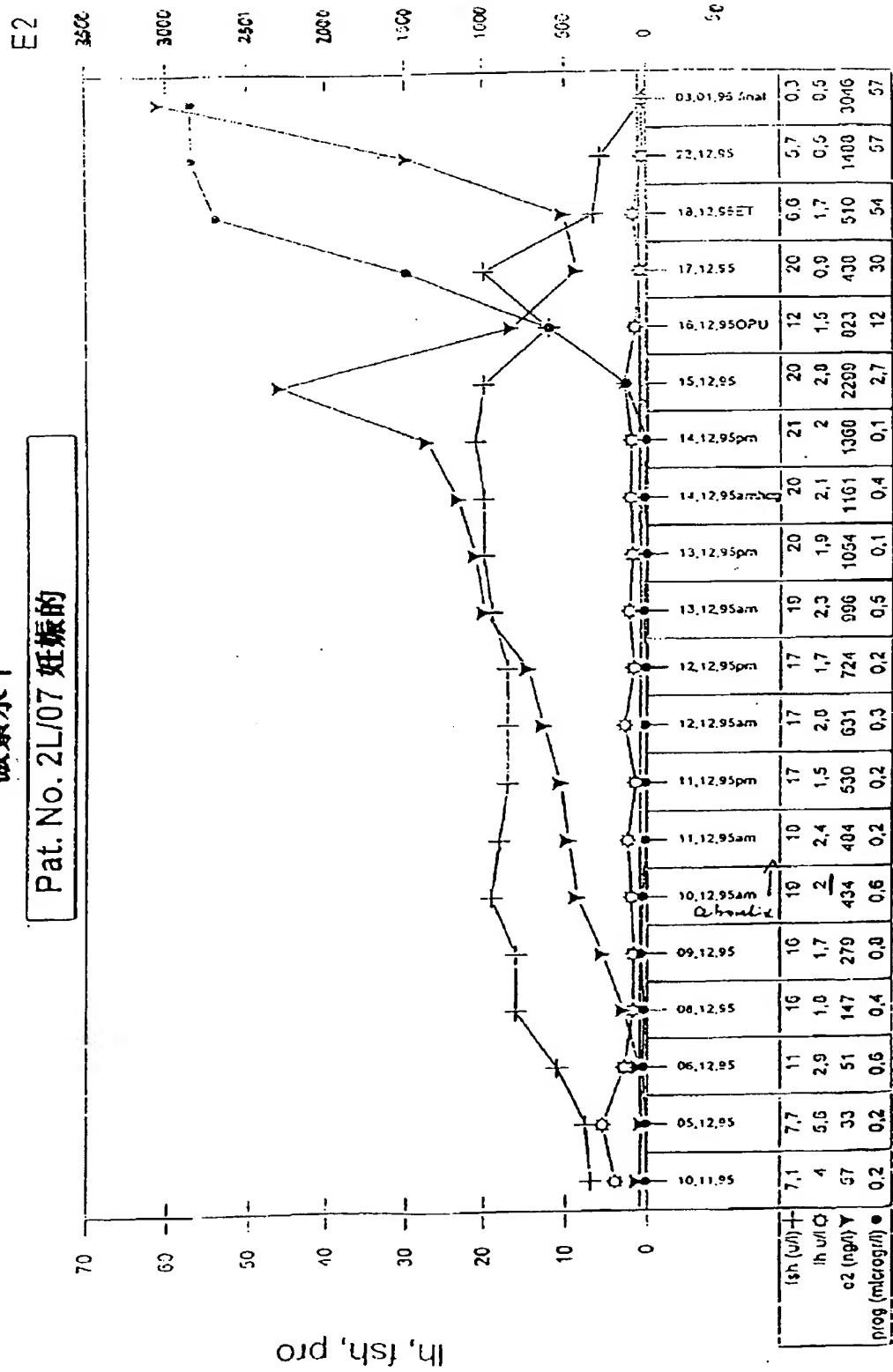
图 1 显示，早熟的 LH 突变被完全防止了。而且，FSH 分泌物维持在自然水平，因此不会影响到个体雌激素的生成。

Cetrorelax 研究

激素水平

Pat. No. 2L/07 妊娠的

说明书附图



1

THIS PAGE BLANK (USPTO)